

MULTIMORBIDITY: A GLOBAL PUBLIC HEALTH CHALLENGE

MULTIMORBIDITET: GLOBALNI JAVNOZDRAVSTVENI IZAZOV

Nina Rajović¹, Nataša Milić¹

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Beograd, Srbija

Correspondence: nina94rajovic@gmail.com

Abstract

According to available data, at least 50 million people in the European Union live with multimorbidity. The trend of an aging population, accompanied by the adoption of unhealthy lifestyles and the rising incidence of chronic illnesses, results in a increase in the prevalence of multimorbidity. This has proved to be a major challenge for healthcare systems worldwide. Future healthcare should be proactive and include a preventive component for patients at risk of multimorbidity. A multitude of challenges linked to multimorbidity, such as the provision of informal treatment, limited knowledge among the general population and healthcare professionals, particularly in middle- and low-income nations, underscore the need for comprehensive reform and restructuring of the healthcare system. In order to advance towards the establishment of high-quality health systems, it is imperative to prioritize the key concerns of health care users, which primarily include the provision of continuous and adequate treatment, enhanced treatment outcomes, and fostering trust in the health system. To effectively address the strain on healthcare systems caused by multimorbidity, it is imperative to prioritize the establishment of well-structured, adequately equipped, and appropriately trained primary care teams. Furthermore, primary healthcare should establish a network with other levels in the healthcare system, including the system of education and social protection programs. This integration should extend to the entire local community, aiming to enhance the well-being of both the individual and the community as a whole. Multimorbidity has shown to be a significant challenge for healthcare systems worldwide, making a need for guidance among health policy makers, health managers and physicians in defining and implementing interventions aimed at decreasing the burden associated with multimorbidity.

Keywords:

multimorbidity,
health care system,
primary health care

Sažetak

Ključne reči:

multimorbiditet,
sistem zdravstvene
zaštite,
primarna zdravstvena
zaštita

Prema raspoloživim podacima, samo na nivou Evropske unije najmanje 50 miliona ljudi živi sa multimorbiditetom. Starenje stanovništva, usvajanje loših stilova života i sve veća zastupljenost hroničnih bolesti vode porastu prevalencije multimorbiditeta. Ovakav trend predstavlja veliki izazov za sisteme zdravstvene zaštite koji bi trebalo da omoguće proaktivno pružanje zdravstvene zaštite koja uključuje i preventivnu komponentu za pacijente koji su pod rizikom od razvoja multimorbiditeta. Različita opterećenja povezana sa multimorbiditetom, uključujući neformalnu negu, rasprostranjenu neinformisanost šire javnosti i zdravstvenih radnika, posebno u zemljama sa srednjim i niskim primanjima, ukazuju na potrebu za unapređenjem i reorganizacijom sistema zdravstvene zaštite u celini. Napredak ka visokokvalitetnim zdravstvenim sistemima zahteva obezbeđivanje onoga što je korisnicima zdravstvenih usluga najvažnije, a to su kontinuitet i kompetentnost lečenja, unapređeno lečenje i poverenje u zdravstveni sistem. U cilju optimizacije upravljanja zdravstvenim sistemima u vezi sa multimorbiditetom, pre svega timovi primarne zdravstvene zaštite moraju biti dobro organizovani, obučeni i opremljeni odgovarajućim resursima. Pored toga, sistemi primarne zdravstvene zaštite moraju biti optimalno povezani i sa drugim nivoima zdravstvene zaštite, sa obrazovnim sistemom i socijalnom zaštitom, odnosno, lokalnom zajednicom u celini, kako bi se istovremeno jačao status i pojedinca i zajednice. S obzirom na to da je multimorbiditet identifikovan kao ključni izazov za sisteme zdravstvene zaštite, kreatorima zdravstvenih politika, donosiocima odluka u zdravstvu i lekarima u neposrednom radu sa pacijentima neophodne su smernice o načinu definisanja multimorbiditeta i razvoju potrebnih intervencija čiji bi cilj bio smanjenje zdravstvenih i ekonomskih opterećenja društva povezanih sa multimorbiditetom.

Definicija multimorbiditeta

Poslednjih decenija očekivani životni vek se značajno produžava i trenutno premašuje 78 godina za muškarce i 83 godine za žene (1). Istovremeno, u evropskim zemljama progresivno raste broj osoba koje su pod rizikom ili imaju hronične bolesti kao što su dijabetes, kardiovaskularne, mentalne i maligne bolesti (2), a u stručnoj literaturi se sve češće spominje koncept multimorbiditeta koji karakteriše prisustvo dve ili više hroničnih bolesti kod iste osobe (3) (**tabela 1**). Prema raspoloživim podacima, samo na nivou Evropske unije najmanje 50 miliona ljudi živi sa multimorbiditetom (4). Opšteprihvaćena i najčešće korišćena definicija multimorbiditeta odnosi se na istovremeno prisustvo dve ili više hroničnih bolesti i zavisi od broja bolesti koje se uzimaju u obzir, kao i metoda kojom se definišu (5). U sistematskom pregledu literature, objavljenom 2021. godine, u koji je bilo uključeno 566 različitih studija, prepoznate su značajne varijacije u merenju multimorbiditeta, pri čemu je broj bolesti uključenih u definisanje multimorbiditeta varirao između 2 i 285. Istovremeno, utvrđeno je da je u više od 50% studija uključeno samo osam hroničnih bolesti (dijabetes, moždani udar, maligna stanja, hronična opstruktivna bolest pluća, hipertenzija, koronarna bolest srca, hronična bolest bubrega i srčana insuficijencija), a da četvrtina studija nije uključivala ni jedno stanje vezano za mentalne poremećaje (6).

Prevalencija multimorbiditeta

Starenje stanovništva, usvajanje loših stilova života i sve veća zastupljenost hroničnih bolesti vode porastu prevalencije multimorbiditeta. Ovakav trend predstavlja

veliki izazov za sisteme zdravstvene zaštite, koji bi trebalo da omoguće proaktivno pružanje zdravstvene zaštite koje uključuje i preventivnu komponentu za pacijente koji su pod rizikom od razvoja multimorbiditeta. Navedena varijabilnost u merenju multimorbiditeta otežava poređenje prevalencije među različitim populacionim grupama i zahteva jasnije definisanje okvira za definisanje multimorbiditeta koji treba primenjivati (7). U zavisnosti od toga koja je definicija multimorbiditeta korišćena, kao i od veličine uzorka i metoda merenja multimorbiditeta zavisi i sama procena prevalencije (8). Nedvosmisleno je, međutim, pokazano da multimorbiditet širom sveta predstavlja čestu dijagnozu i da je prevalencija poslednjih godina u porastu (9). Prema rezultatima studije objavljene u *Lancet-u*, više od 40% stanovništva ima najmanje jedno hronično stanje, a skoro 25% celokupne populacije boluje od više od jedne hronične bolesti (2). U studijama koje su ispitali prevalenciju multimorbiditeta u zemljama sa visokim, srednjim i niskim prihodima, rezultati pokazuju da se prevalencija kreće između 15% i 43%, pri čemu se procenjuje da oko 30% osoba sa niskim i srednjim prihodima ima dijagnozu multimorbiditeta (10). Takođe, prema podacima Svetske banke, prevalencija multimorbiditeta iznosi 26,2% za podsaharsku Afriku, 29,5% za Aziju, 31,8% za istočnu Aziju, 33,1% za Bliski istok i severnu Afriku, 44% za Evropu i centralnu Aziju i 50,4% za Latinsku Ameriku i Karibe (11). Sistematski pregled, koji je obuhvatio studije o multimorbiditetu u Kini, pokazao je da se prevalencija multimorbiditeta kretala od 6,4% do 76,5% među odraslima starijim od 60 ili više godina (12).

Prema rezultatima nacionalnog istraživanja zdravlja stanovništva Srbije, sprovedenog 2019. godine (13), 48,8% stanovništva starije od 15 godina imalo je barem

Tabela 1. Definicije multimorbiditeta. Preuzeto iz Skou et al. (7)

DEFINICIJE MULTIMORBIDITETA
Svetska zdravstvena organizacija „...prisustvo dve ili više hroničnih bolesti kod iste osobe...“
Akademija medicinskih nauka „Prisustvo dva ili više hroničnih stanja, od kojih je bar jedno: • fizička nezarazna bolest dugog trajanja, kao što je kardiovaskularna bolest ili rak; • mentalna bolest dugog trajanja, kao što je poremećaj raspoloženja ili demencija; • zarazna bolest dugog trajanja, kao što je HIV ili hepatitis C.“
NICE smernice “Multimorbiditet se odnosi na prisustvo dva ili više dugotrajnih zdravstvenih stanja, koja mogu uključivati: • fizička i mentalna oboljenja kao što su dijabetes ili šizofrenija, • progresivne poremećaje kao što su smetnje u učenju, • sistemska stanja kao što su slabost ili hronični bol, • senzorna oštećenja kao što su gubitak vida ili sluha, • zloupotrebu alkohola i supstanci.“
Džonston (Johnston) i sar. citiraju definicije korišćene u sistematskim pregledima: • „Istovremena pojava više hroničnih ili akutnih bolesti i zdravstvenih stanja kod jedne osobe“ • „Prisustvo dve ili više hroničnih bolesti kod iste osobe“ • „Istovremena pojava više bolesti ili medicinskih stanja kod jedne osobe“ • „Multimorbiditet se definiše kao bilo koja kombinacija hronične bolesti sa još najmanje jednom bolešću (akutnom ili hroničnom) ili biopsihosocijalnim faktorom (povezanim ili ne) ili somatskim faktorom rizika“ • „Komorbiditet se može definisati kao ukupno opterećenje bolešću koji nije povezan sa osnovnom dijagnozom“
Kompleksni multimorbiditet „Kompleksni multimorbiditet je istovremena pojava tri ili više hroničnih stanja koja utiču na tri ili više različitih sistema organa kod jedne osobe.“ Još uvek nije jasno da li ova definicija može da identifikuje pacijente kojima je potrebna zahtevnija nega i sa lošijim zdravljem, ali se može očekivati da bi dodatne informacije o težini bolesti i socioekonomskim/psihološkim stresorima mogle bile od značaja.
jednu hroničnu nezaraznu bolest, pri čemu je učestalost hroničnih bolesti bila značajno češća kod žena (52,9%), kod stanovnika koji pripadaju starosnoj kategoriji preko 45 godina (70,2%), kod stanovnika sa nižim stepenom obrazovanja (63,8%) i najnižim ekonomskim statusom (52,5%). Međutim, zvaničnih podataka o prevalenciji multimorbiditeta u Srbiji nema. Rezultati istraživanja pokazuju da je povišen krvni pritisak naveden kao najzastupljenija hronična bolest među stanovništvom Srbije, sa učestalošću od 29,6%, koja je praćena deformitetima donje kičme ili hroničnim problemima sa leđima, čija je učestalost iznosila 17,2%, hroničnim problemima sa vratnom kičmom ili vratnim deformitetima (12,1%), hiperlipidemijom (10,8%), anginom pectoris ili koronarnom bolešću (8,9%), šećernom bolešću (7,8%), alergijom (7,3%), artrozom (6,9%), depresijom (4,3%) i renalnim problemima (3,9%).
osteoporoze značajno češće kod žena (15). U nekim studijama je pokazano da su žene u značajno većem riziku od multimorbiditeta u poređenju sa muškarcima (16, 17), dok u drugim studijama značajna razlika između polova nije pronađena (18). U nedavno objavljenim studijama pokazano je da se prevalencija multimorbiditeta značajno povećava sa godinama života. Utvrđeno je da prevalencija multimorbiditeta eksponencijalno raste u srednjem životnom dobu i iznosi 30% u populaciji starosti od 45. do 64. godine, 65% između 65. i 84. godine i 82% među osobama starijim od 85 godina (2, 8). Pokazano je, međutim, da je apsolutni broj osoba sa multimorbiditetom veći kod mladih od 65 godina zbog činjenice da veći broj ljudi u opštoj populaciji pripada upravo toj starosnoj grupi. Ovo posebno važi za zemlje sa visokom deprivacijom, gde je evidentan nedostatak materijalnih dobara koja se smatraju osnovnim potrebama društva u celini. Stoga je pristup lečenju multimorbiditeta od izuzetnog značaja za donosiocje odluka u procesu kreiranja zdravstvene politike, odnosno, sačinjavanja koncepta organizacije i funkcionisanja, pre svega, zdravstvene zaštite na primarnom nivou (15). Rezultati studije sprovedene od strane Meklina (<i>McLean</i>) i saradnika pokazuju da je multimorbiditet najzastupljeniji kod osoba starijih od 55 godina. U mlađim starosnim grupama multimorbiditet je u najvećem broju slučajeva uključivao kombinacije stanja vezanih za fizičko i mentalno zdravlje. Depresija i bol su u svim starosnim grupama bili u prvih pet najčešćih stanja uključenih u multimorbiditet (19). Pregledom rezultata ukupno 31 studije uključene u
Prediktori multimorbiditeta Glavni prediktori nastanka multimorbiditeta uključuju individualne karakteristike, socioekonomski status, ponašanje u vezi sa zdravljem i faktore životne sredine (2). Pol takođe predstavlja značajnu determinantu multimorbiditeta (14), a, pored razlika u broju hroničnih bolesti između polova, postoje razlike i u klasterima bolesti koji se jaljaju između muškaraca i žena. Utvrđeno je da su kardiovaskularni i metabolički poremećaji zastupljeniji kod muškaraca, dok su psihogerijatrijske bolesti, poput anksioznosti, neuroze, artropatije, bola u donjem delu leđa i

sistematski pregled ustanovljena je povezanost između stepena obrazovanja i multimorbiditeta; kod većine studija pokazano je da je rizik od multimorbiditeta značajniji među pojedincima sa nižim obrazovanjem, dok su neke studije ipak prijavile manji rizik od multimorbiditeta kod osoba sa nižim obrazovanjem (11). Pojedini autori utvrdili su povezanost prevalencije multimorbiditeta i socioekonomskog statusa, pri čemu su rezultati kontradiktorni: kod nekih autora pokazana je povezanost veće prevalencije multimorbiditeta i višeg socioekonomskog statusa, dok drugi autori navode da je prevalencija veća kod ljudi sa niskim socioekonomskim statusom (17, 20). Stručni stavovi istraživača o povezanosti multimorbiditeta i socioekonomskog statusa i dalje ostaju podeljeni, kako zbog načina na koji se multimorbiditet definiše, tako i zbog različitih načina na koje se socioekonomski status u različitim zemljama meri. Sistematskim pregledom literature pokazano je da su viši nivoi deprivacije povezani sa porastom multimorbiditeta (21). Takođe, rezultati studija preseka, sprovedenih u zemljama sa visokim prihodima, poput Južne Koreje (22), Sjedinjenih Država, Kanade (23), Engleske (23, 24), Irske (23) i Kine (25), pokazuju da je prevalencija multimorbiditeta bila visoka kod osoba sa niskim socioekonomskim statusom. Donošenje zaključaka o multimorbiditetu se dodatno komplikuje ukoliko se odnosi na zemlje sa niskim i srednjim prihodima zbog preklapanja faktora koji utiču na životnu sredinu i faktora povezanih sa nastankom stresa u ranijem životnom dobu povezanih sa siromaštvom, ograničenom društvenom infrastrukturom i lošijim porodičnim mehanizmima prepoznavanja faktora rizika (26, 27). Zemlje sa srednjim i niskim prihodima takođe imaju veću prevalenciju multimorbiditeta koji je povezan sa finansijskim opterećenjem (28-30) zbog postojanja slabih tačaka u zdravstvenim sistemima usmerenih ka tretiranju akutnih zdravstvenih stanja.

Problem multimorbiditeta u kliničkoj praksi

Zbog različitih faktora rizika, sve prisutnijih promena u stilovima života, fizičke neaktivnosti i gojaznosti, starenja stanovništva koje delimično odražava poboljšanje preživljavanja od akutnih i hroničnih stanja, problem multimorbiditeta postaje sve aktuelnija tema u naučnoistraživačkim krugovima (31). Prisustvo multimorbiditeta povećava broj i dužinu trajanja hospitalizacija, ali i stopu mortaliteta u odnosu na prisustvo jedne hronične bolesti (32). Pored toga, multimorbiditet je povezan sa lošijim kvalitetom života, mogućom depresijom, polifarmacijom i češćim nepridržavanjem propisane terapije, kao i značajnijim finansijskim i drugim opterećenjima (33, 34). Prepoznat problem predstavljaju negativni zdravstveni ishodi povezani sa multimorbiditetom koji su uzrokovani pružanjem zdravstvene zaštite samo za pojedinačna oboljenja. Istovremeno, postojeći klinički protokoli se ne bave složenim potrebama pacijenata sa multimorbiditetom, što dovodi do nekompatibilnosti lečenja, negativne interakcije između propisanih lekova, kao i neadekvatnog lečenja prudruženih bolesti. Zbog svega navedenog, neophodno

je uvođenje izmena u sistemima zdravstvene zaštite radi definisanja adekvatnog pristupa za rešavanje kompleksnog problema multimorbiditeta (35, 36).

Većina postojećih vodiča dobre kliničke prakse fokusira se na lečenje pojedinačnih bolesti. Bez obzira na činjenicu da vodiči treba da pomognu pružiocima i korisnicima zdravstvenih usluga u donošenju najboljih mogućih odluka za tretiranje određenih kliničkih stanja, oni se uglavnom fokusiraju na jednu bolest, što pacijente sa multimorbiditetom vodi do lečenja koje je nedovoljno, neadekvatno ili čak štetno, posebno ukoliko su broj i težina postojećih bolesti složeni. Prihvatljiv pristup lečenju pacijenata sa multimorbiditetom podrazumeva sagledavanje zdravstvenog stanja u celini, a ne fokusiranje na pojedinačne bolesti kod istog pacijenta (37, 38). Važan je podatak da osobe sa multimorbiditetom imaju značajno veći rizik od preuranjene smrti s obzirom na istovremeno, ali neprikladno tretiranje različitih kliničkih stanja kod jednog pacijenta. U zemljama sa visokim primanjima pacijenti sa multimorbiditetom čine 78% svih poseta na primarnom nivou zdravstvene zaštite, značajno češće i u dužem periodu su hospitalizovani, što povećava ukupne troškove pružanja zdravstvene zaštite (32). Kada uzmemo u obzir i višestruke farmakološke tretmane, neophodne u lečenju pacijenata sa multimorbiditetom, kao rezultat nastaje značajan finansijski pritisak na korisnike zdravstvenih usluga i zdravstvene sisteme u celini (37-39).

Različita opterećenja povezana sa multimorbiditetom, uključujući neformalnu negu, rasprostranjenu neinformatisanost šire javnosti i zdravstvenih radnika, posebno u zemljama sa srednjim i niskim primanjima, ukazuju na potrebu za unapređenjem i reorganizacijom sistema zdravstvene zaštite u celini. Napredak ka visokokvalitetnim zdravstvenim sistemima zahteva obezbeđivanje onoga što je korisnicima zdravstvenih usluga najvažnije, a to su kontinuitet i kompetentnost lečenja, unapređeno lečenje i poverenje u zdravstveni sistem (40).

Pacijenti sa multimorbiditetom uglavnom su podložni i akutnim pretnjama po zdravlje, što dovodi do primene složenih obrazaca u korišćenju zdravstvenih usluga i verovatnog upućivanja na različite pružaoce zdravstvene zaštite. Zbog ovakvog fragmentiranja pružanja zdravstvenih usluga i pružanja terapije dolazi do povećanja troškova lečenja i ugrožavanja bezbednosti pacijenata. Rešenje za prevazilaženje ovog problema leži, pre svega, u podizanju svesti svih aktera koji imaju učešće u kreiranju zdravstvene politike, kao i zdravstvenih radnika i u razumevanju da multimorbiditet predstavlja rutinu, a ne izuzetak među pacijentima sa dugotrajnim stanjima (41). U cilju optimizacije upravljanja zdravstvenim sistemima u vezi sa multimorbiditetom, pre svega moraju biti dobro organizovani, obučeni i opremljeni odgovarajućim resursima timovi primarne zdravstvene zaštite. Pored toga, sistemi primarne zdravstvene zaštite moraju biti optimalno povezani i sa drugim nivoima zdravstvene zaštite, sa obrazovnim sistemom i socijalnom zaštitom, odnosno, lokalnom zajednicom u celini, kako bi se istovremeno jačao status i pojedinca i zajednice. S obzirom na to da je multimorbiditet

identifikovan kao ključni izazov za sisteme zdravstvene zaštite, kreatorima zdravstvenih politika, donosiocima odluka u zdravstvu i lekarima u neposrednom radu sa pacijentima neophodne su smernice o načinu definisanja multimorbiditeta i razvoju potrebnih intervencija čiji bi cilj bio smanjenje zdravstvenih i ekonomskih opterećenja društva povezanih sa multimorbiditetom (42).

Zaključak

Bezbedno i efikasno lečenje pacijenata sa multimorbiditetom zavisi od stepena organizacije sistema zdravstvene zaštite. Bolesti se mogu prevenirati, hronične bolesti pratiti i lečiti, a različitim istovremeno prisutnim zdravstvenim problemima može se baviti interdisciplinarni tim, integrišući lečenje. Pružanje usluga zdravstvene zaštite trebalo bi prilagoditi individualnim potrebama pacijenata kombinovanjem najboljih dokaza sa kliničkim znanjem uz zajedničko donošenje odluka kako bi se bolje razumeli postavljeni ciljevi, ali i zdravstvene potrebe pacijenata.

Literatura

1. Eurostat. Life expectancy across EU regions in 2020. 2022a. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/ddn-20220427-1>.
2. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012; 380(9836):37-43.
3. Macmahon S. Multimorbidity: a priority for global health research. The Academy of Medical Sciences. London: 2018.
4. Rijken M, Struckmann V, Dyakova M, Melchiorre MG, Rissanen S, van Ginneken E. ICARE4EU: improving care for people with multiple chronic conditions in Europe. *Eurohealth*. 2013; 19(3):29-31.
5. Stirland LE, González-Saavedra L, Mullin DS, Ritchie CW, Muniz-Terrera G, Russ TC. Measuring multimorbidity beyond counting diseases: systematic review of community and population studies and guide to index choice. *BMJ*. 2020; 368:m160.
6. Ho IS, Azcoaga-Lorenzo A, Akbari A, Black C, Davies J, Hodgins P, et al. Examining variation in the measurement of multimorbidity in research: a systematic review of 566 studies. *Lancet Public Health*. 2021; 6(8):e587-97.
7. Skou ST, Mair FS, Fortin M, Guthrie B, Nunes BP, Miranda JJ, et al. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers*. 2022; 8(1):48.
8. Fortin M, Stewart M, Poitras M-E, Almirall J, Maddocks H. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med*. 2012; 10:142-51.
9. Uijen AA, van de Lisdonk EH. Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years. *Eur J Gen Pract*. 2008; 14(s1):28-32.
10. Nguyen H, Manolova G, Daskalopoulou C, Vitoratou S, Prince M, Prina AM. Prevalence of multimorbidity in community settings: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Comorb*. 2019; 9:1-15.
11. Asogwa OA, Boateng D, Marzà-Florensa A, Peters S, Levitt N, van Olmen J, et al. Multimorbidity of non-communicable diseases in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022; 12(1):e049133.
12. Hu X, Huang J, Lv Y, Li G, Peng X. Status of prevalence study on multimorbidity of chronic disease in China: systematic review. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(1):1-10.
13. Milić N, Stanistavljević D, Krstić M, editors. Istraživanje zdravlja stanovništva Srbije 2019. godine. Beograd: OMNIA BGD; 2021.
14. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PloS One*. 2014; 9(7):e102149.
15. Abad-Díez JM, Calderón-Larrañaga A, Poncel-Falcó A, Poblador-Plou B, Calderón-Meza JM, Sicras-Mainar A, et al. Age and gender differences in the prevalence and patterns of multimorbidity in the older population. *BMC Geriatr*. 2014; 14:75.
16. Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, Tyrovolas S, Olaya B, Leonardi M, et al. Global Multimorbidity Patterns: A Cross-Sectional, Population-Based, Multi-Country Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016; 71(2):205-14.
17. Ahmadi B, Alimohammadian M, Yaseri M, Majidi A, Boreiri M, Islami F, et al. Multimorbidity: Epidemiology and Risk Factors in the Golestan Cohort Study, Iran: A Cross-Sectional Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(7):e2756.
18. Vancampfort D, Smith L, Stubbs B, Swinnen N, Firth J, Schuch FB, et al. Associations between active travel and physical multimorbidity in six low- and middle-income countries among community-dwelling older adults: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018; 13(8):e0203277.
19. McLean G, Gunn J, Wyke S, Guthrie B, Watt GC, Blane DN, et al. The influence of socioeconomic deprivation on multimorbidity at different ages: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract*. 2014; 64(624):e440-7.
20. Arokiasamy P, Uttamacharya U, Jain K, Biritwum RB, Yawson AE, Wu F, et al. The impact of multimorbidity on adult physical and mental health in low- and middle-income countries: what does the study on global ageing and adult health (SAGE) reveal? *BMC Med*. 2015; 13:178.
21. Pathirana TI, Jackson CA. Socioeconomic status and multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Public Health*. 2018; 42(2):186-94.
22. Seo S, Kwon YD, Yoo KB, Lee Y, Noh JW. Is Transient and Persistent Poverty Harmful to Multimorbidity?: Model Testing Algorithms. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(13):2395.
23. Hernández B, Voll S, Lewis NA, McCrory C, White A, Stirland L, et al. Comparisons of disease cluster patterns, prevalence and health factors in the USA, Canada, England and Ireland. *BMC Public Health*. 2021; 21(1):1674.
24. Singer L, Green M, Rowe F, Ben-Shlomo Y, Kulu H, Morrissey K. Trends in multimorbidity, complex multimorbidity and multiple functional limitations in the ageing population of England, 2002-2015. *J Comorb*. 2019; 9:2235042X19872030.
25. Kunna R, San Sebastian M, Stewart Williams J. Measurement and Decomposition of Socioeconomic Inequality in Single and Multimorbidity in Older Adults in China and Ghana: Results from the WHO Study on Global AGEing and Adult Health (SAGE). *Int J Equity Health*. 2017; 16(1):79.
26. Miranda JJ, Barrientos-Gutiérrez T, Corvalan C, Hayder AA, Loza-Porras M, Wells JCK. Understanding the rise of cardiometabolic diseases in low- and middle-income countries. *Nat Med*. 2019; 25:1667-79.
27. Pesantes MA, Tetens A, Valle AD, Miranda JJ. "It is Not Easy Living with This Illness": A Syndemic Approach to Medication Adherence and Lifestyle Change among Low-income Diabetes Patients in Lima, Peru. *Hum Org*. 2019; 78(1):85-96.
28. Jan S, Laba T-L, Essue BM, Gheorghe A, Muhuthan J, Engelgau M, et al. Action to address the household economic burden of non-communicable diseases. *Lancet*. 2018; 391(10134):2047-58.
29. Macinko J, Andrade FCD, Nunes BP, Guanais FC. Primary care and multimorbidity in six Latin American and Caribbean countries. *Rev Panam Salud Publica*. 2019; 43:e8.
30. Aebischer Perone S, Jacqueroz Bausch FJ, Boule P, Chappius F, Miranda JJ, Beran D. Report of the WHO independent high-level commission on NCDs: where is the focus on addressing inequalities?. *BMJ Glob Health*. 2020; 5:e002820.
31. Multimorbidity: Technical Series on Safer Primary Care. Geneva: World Health Organization; 2016. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252275/9789241511650-eng.pdf?sequence=1>.

32. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, Giampoli S, Feskens EJ, Kromhout D. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: The FINE study (Finland, Italy, Netherlands, Elderly). *J Clin Epidemiol.* 2001; 54(7):680-6.
33. Wei MY, Mukamal KJ. Multimorbidity, Mortality, and Long-Term Physical Functioning in 3 Prospective Cohorts of Community-Dwelling Adults. *Am J Epidemiol.* 2018; 187(1):103-12.
34. Mavaddat N, Valderas JM, van der Linde R, Khaw KT, Kinmonth AL. Association of self-rated health with multimorbidity, chronic disease and psychosocial factors in a large middle-aged and older cohort from general practice: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* 2014;15:185.
35. Boyd CM, Kent DM. Evidence-based medicine and the hard problem of multimorbidity. *J Gen Intern Med.* 2014; 29(4):552-3.
36. Hargraves IG, Montori VM. Aligning care with patient values and priorities. *JAMA Intern Med.* 2019; 179(12):1697-8.
37. Lehnert T, Heider D, Leicht H, Heinrich S, Corriei S, Lupp M, et al. Review: health care utilization and costs of elderly persons with multiple chronic conditions. *Med Care Res Rev.* 2011; 68(4):387-420.
38. Shippee ND, Shah ND, May CR, Mair FS, Montori VM. Cumulative complexity: a functional, patient-centered model of patient complexity can improve research and practice. *J Clin Epidemiol.* 2012; 65(10):1041-51.
39. May CR, Eton DT, Boehmer K, Gallacher K, Hunt K, MacDonald S, et al. Rethinking the patient: using Burden of Treatment Theory to understand the changing dynamics of illness. *BMC Health Serv Res.* 2014; 14:281.
40. Kruk ME, Gage AD, Arsenault C, Jordan K, Leslie HH, Roder-DeWan S, et al. High-quality health systems in the Sustainable Development Goals era: time for a revolution. *Lancet Glob Health.* 2018; 6(11):e1196-252.
41. Glynn LG, Valderas JM, Healy P, Burke E, Newell J, Gillespie P, et al. The prevalence of multimorbidity in primary care and its effect on health care utilization and cost. *Fam Pract.* 2011; 28(5):516-23.
42. Roland M, Paddison C. Better management of patients with multimorbidity. *BMJ.* 2013; 346:f2510.